

## FLASH 放射生物学机制及治疗计划研究进展

吴 迅<sup>1,2</sup> 刘锐锋<sup>1,3</sup> 张秋宁<sup>1,3,4</sup> 王小虎<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>(中国科学院近代物理研究所 兰州 730000)

<sup>2</sup>(兰州大学第一临床医学院 兰州 730000)

<sup>3</sup>(兰州重离子医院 兰州 730000)

<sup>4</sup>(中国科学院大学 北京 100049)

**摘要** 近年来, 一项被称为FLASH放疗的新技术具有将辐射的治疗增益比推向一个新高度的潜力。FLASH放疗是一种以超高剂量率照射为主要特征的放疗技术, 能显著减轻辐射对正常组织的损伤, 同时保留辐射对肿瘤的杀伤能力。一方面, 作为一种新兴的放疗技术, FLASH放疗的生物学机制尚未被阐明, 这阻碍了其临床转化; 另一方面, 超高剂量率照射技术的临床应用也存在许多技术困难。本综述通过归纳FLASH放射生物学机制的研究进展, 总结FLASH放疗治疗计划所面临的困难及可能的解决方案, 旨在为后续FLASH放疗的临床转化提供参考。

**关键词** FLASH, 超高剂量率, 放疗, 放射生物学, 治疗计划

**中图分类号** R81

**DOI:** 10.11889/j.1000-3436.2022-0074

### Radiobiology and treatment plan progress of FLASH radiotherapy

WU Xun<sup>1,2</sup> LIU Ruifeng<sup>1,3</sup> ZHANG Qiuning<sup>1,3,4</sup> WANG Xiaohu<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>(Institute of Modern Physics, Chinese Academy of Sciences, Lanzhou 730000, China)

<sup>2</sup>(The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

<sup>3</sup>(Lanzhou Heavy Ion Hospital, Lanzhou 730000, China)

<sup>4</sup>(University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**ABSTRACT** FLASH radiotherapy is a novel method that has the potential to improve the therapeutic gain ratio to a new level. FLASH radiotherapy technology is mainly characterized by irradiation at ultra-high dose rate, which can reduce radiation-induced injury to normal tissues during radiotherapy, while maintaining the ability of radiation damage to tumors. On the one hand, as a new radiotherapy technology, the radiobiological mechanisms of FLASH are unclear, which hinders its clinical transformation. On the other hand, there are many technical difficulties in the clinical application of ultra-high dose rate irradiation technology. This paper summarizes the research progress of radiobiological mechanisms underlying FLASH radiotherapy, as well as the challenges and possible solutions

基金资助: 甘肃省科技厅重点研发计划项目 (20YF8FA116)、兰州市人才创新创业项目 (2020-RC-113)、兰州科近泰基新技术有限责任公司研发项目 (1100090020)

第一作者: 吴迅, 男, 1991年8月出生, 2019年硕士毕业于川北医学院, 现为兰州大学博士研究生

通信作者: 王小虎, 教授, 博士生导师, 主任医师, E-mail: xhwang@impcas.ac.cn

收稿日期: 初稿 2022-11-02; 修回 2023-02-13

Supported by Key R&D Program of Science and Technology Department of Gansu Province (20YF8FA116), Talent Innovation and Venture Project of Lanzhou City (2020-RC-113), and Program of Lanzhou Ion Therapy Co., Ltd.(1100090020)

First author: WU Xun (male) was born in August 1991, and obtained his master's degree from North Sichuan Medical College in 2019. Now he is a graduate student at Lanzhou University

Corresponding author: WANG Xiaohu, professor, doctoral supervisor, chief physician, E-mail: xhwang@impcas.ac.cn

Received 02 November 2022; accepted 13 February 2023

associated with FLASH radiotherapy treatment plans, to provide a reference for clinical translation of subsequent FLASH radiotherapy.

**KEYWORDS** FLASH, Ultra-high dose rate, Radiotherapy, Radiobiology, Treatment planning

**CLC** R81

2014年, 法国居里研究所的Favaudon等<sup>[1]</sup>报道了一项利用超高剂量率(Ultra-high dose rate, UHDR)电子线照射C57BL/6J小鼠肺肿瘤和裸鼠皮下移植瘤的实验结果, 与常规剂量率相比, 超高剂量率照射能实现更好的正常组织保护(Normal tissue sparing), 同时保留辐射对肿瘤的杀伤能力。这种利用UHDR实现更好正常组织保护和等效肿瘤抑制的现象被称为FLASH效应<sup>[2]</sup>。目前, 尚无UHDR的准确定义, 其主要特点是平均剂量率( $\geq 40$  Gy/s)远高于常规剂量率( $\leq 0.03$  Gy/s)<sup>[1, 3]</sup>。

FLASH效应的正常组织保护包含两方面内容:(1) UHDR照射对组织和器官的结构破坏更轻, 能更好维持组织和器官的结构、功能完整;(2) UHDR照射能减少受照射区域的炎性细胞浸润和部分炎性细胞因子分泌, 减轻辐射引起的炎症反应<sup>[1, 4]</sup>。啮齿动物模型证实, UHDR照射能减轻辐射对肺、胃肠道、大脑和皮肤等正常组织的毒性<sup>[2]</sup>。在猪、猫、犬等哺乳动物模型上实施FLASH放疗的成功<sup>[5-6]</sup>, 为后续FLASH放疗临床应用奠定了基础。2019年, 1例难治性皮肤淋巴瘤患者进行了FLASH放疗的首次临床实践, 结果显示, UHDR照射对正常皮肤和肿瘤均有良好效果, 证实了FLASH放疗的可行性和安全性<sup>[7]</sup>。FLASH放疗显示出了巨大的临床应用潜力, 但其放射生物学机制还未被阐明, 阻碍了其临床转化。本文通过回顾梳理已公开的实验结果, 对现有阐述FLASH效应生物学机制的内容进行了归纳总结。

## 1 FLASH效应放射生物学机制

目前提出了多种假说用于解释FLASH效应, 包括放射性氧消耗(Radiolytic oxygen depletion, ROD)、自由基-自由基反应、DNA损伤和免疫假说。ROD被认为是FLASH效应的主要机制, 该假说是指UHDR照射后, 细胞内的氧被迅速消耗而来不及补充, 形成的乏氧环境增强了细胞的放射抵抗性。ROD解释了UHDR照射后的正常组织保护, 却不能解释等效肿瘤抑制。自由基-自由基反应假说是ROD的延伸, 对解释FLASH效应可能具有更重要的价值。

### 1.1 ROD

20世纪60年代Berry和Edward等<sup>[8]</sup>发现超高剂量率X射线或电子线照射细菌和细胞, 随着辐射剂量的增加, 细菌和细胞对辐射的敏感性下降(图1(a)), 当辐射剂量达到剂量阈值时, 细胞的辐射敏感性趋近于无氧环境下的细胞, 且剂量阈值受氧张力的影响显著(图1(b))<sup>[9-10]</sup>。这一现象被归因于短时间内极大的辐射剂量通过辐射诱导的化学反应将细菌或细胞内的氧耗竭(表1), 降低了细菌和细胞的放射敏感性。这些早期的研究成果为解释FLASH效应提供了基础参考, 然而, 从目前的实验结果来看, 实现FLASH效应可能不需要耗竭细胞内的氧。

辐射诱导的氧消耗化学反应极为迅速, 约在照射后1  $\mu$ s完成<sup>[11]</sup>, 现有氧探针无法在这一极短时间内监测氧张力变化, 导致ROD主要是通过数学模型进行模拟研究的, 较少有基于实验的直接测量数据。ROD受剂量率、射线能量和辐射剂量等多种因素影响<sup>[12-13]</sup>。由于氧从血管扩散到灌注细胞耗时约需1 s, 甚至更久, 因此, ROD不用考虑氧的补充<sup>[11-12]</sup>。数学模型显示, 辐射剂量率需达到30~150 Gy/s才会出现ROD<sup>[14-15]</sup>。FLASH放疗采用超高剂量率技术, 能满足ROD的最低剂量率要求。目前, 计算出ROD速率约为18.66~66.66 Pa/Gy<sup>[12, 16-17]</sup>, 由于机体大部分组织的生理氧张力约为2.67~6.67 kPa(3%~7% O<sub>2</sub>)<sup>[18-19]</sup>, 理论上, 吸收剂量需达到数百Gy才能耗尽细胞内的氧。实际上大部分细胞或动物实验的吸收剂量仅5~30 Gy就观察到了FLASH效应, 即使细胞氧张力达到21.33 kPa(21% O<sub>2</sub>), 吸收剂量达到90 Gy就能观察到FLASH效应<sup>[20]</sup>, 许多数学模型也不支持氧耗竭触发FLASH效应这一观点<sup>[12, 15, 21]</sup>。因此, 超高剂量率照射后出现正常组织保护的原因可能是辐射引起的氧消耗降低了细胞或组织的氧张力, 导致辐射的生物效应降低<sup>[22]</sup>。

氧消耗假说解释了超高剂量率照射后的正常组织保护, 却不容易解释其等效肿瘤抑制。由于大多数癌组织的氧张力小于1.01 kPa(1% O<sub>2</sub>)<sup>[18-19]</sup>, Spitz等<sup>[23]</sup>因此认为, 正是癌细胞所处

的低氧环境，导致触发FLASH效应的吸收剂量对癌细胞氧张力的影响微乎其微，所以超高剂量率保留了辐射对肿瘤的杀伤能力。然而，现有实验结果不足以支撑该观点，因为即使在低氧环境，

癌细胞受到超过剂量阈值的吸收剂量后，也会出现辐射敏感性下降<sup>[8]</sup>，且对于癌细胞所处的低氧环境而言，剂量阈值更低(图1(b))。

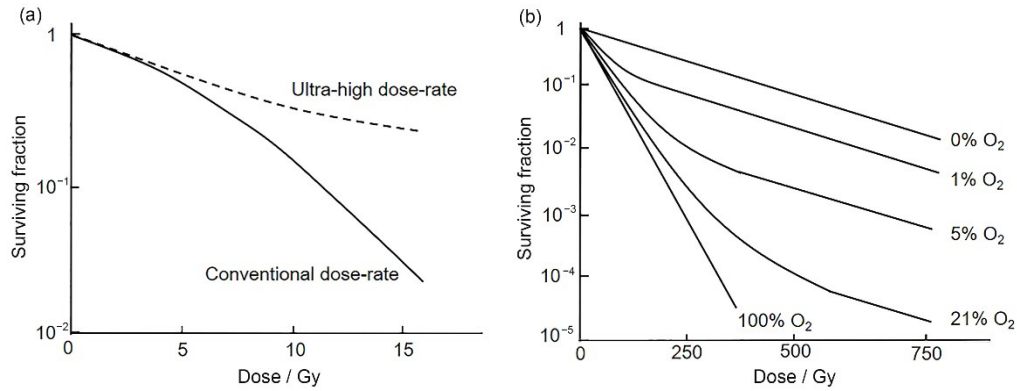


图1 (a)不同剂量率照射后细胞存活曲线;(b)不同氧浓度超高剂量率照射后细胞存活曲线<sup>[9-10]</sup>  
 Fig. 1 (a) Cell survival curves after irradiation at different dose rates; (b) cell survival curves after irradiation at ultra-high dose rates with different oxygen concentrations<sup>[9-10]</sup>

表1 氧消耗的化学反应  
 Table 1 Chemical reaction of oxygen depletion

化学反应 Chemical reaction	反应速率 $k / (10^{10} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1})$ Reaction rate $k$
$e_{aq}^- + O_2 \rightarrow O_2^{\cdot-}$	1.9
$H + O_2 \rightarrow HO_2^{\cdot}$	2.0

## 1.2 自由基-自由基反应

自由基-自由基反应假说是指超高剂量率照射产生的高浓度初级自由基先在刺团 (Spur) 内发生反应，部分自由基相互反应，生成次级自由基，或者生成稳定的分子而终止，部分自由基与氧反应生成活性氧 (Reactive oxygen species, ROS)，未发生终止的自由基和ROS才会溢出刺团与脂质、DNA 等生物靶反应，对细胞造成损伤 (图2)<sup>[14, 24-25]</sup>。理论上，自由基-自由基反应假说有利于细胞存活，无论是癌细胞还是正常组织细胞<sup>[24, 26]</sup>。然而，由于正常组织细胞和癌细胞的代谢具有明显差异，正常组织细胞具有比癌细胞更强大的抗氧化酶系 (如超氧化物歧化酶、谷胱甘肽酶、过氧化物酶和过氧化氢酶等) 和更有效调节内源性活性金属离子 (如活性铁 Fe<sup>2+</sup>) 水平的能力，可以通过增强抗氧化酶的还原作用和降低细胞内金属离子活性，有效而快速消除 ROS，减轻细胞所受毒性。癌细胞胞内活性金属离子含量通

常比正常组织细胞高2~4倍，过量的活性金属离子，尤其是活性铁 Fe<sup>2+</sup>，能增强Fenton反应和放大过氧化链反应，加上较弱的抗氧化酶系减弱 ROS 的清除，使辐射对癌细胞的毒性得以保留<sup>[21, 23, 25]</sup>。实验显示，相比常规剂量率，虽然超高剂量率 X 射线照射小鼠正常肠道组织 15 Gy 产生了更多的 ROS，但组织的脂质氧化物含量却明显更少，小鼠的存活时间更长<sup>[27]</sup>，这为自由基-自由基反应假说提供了间接实验依据。

自由基-自由基反应十分迅速，无法直接观察，数学模型的模拟结果从理论上支持了该假说<sup>[26, 28]</sup>，并表明自由基相互反应早于自由基与氧的反应<sup>[11, 29]</sup>。超高剂量率照射产生的初级自由基数量主要受吸收剂量影响，其次为剂量率。实验显示，吸收剂量为 10 Gy 时，产生的初级自由基浓度足以引发自由基-自由基反应，生成 O<sub>2</sub><sup>•-</sup>、HO<sub>2</sub><sup>•-</sup>、O<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 等下游产物，进而观察到 FLASH 效应<sup>[14, 23, 30]</sup>。Kim 等<sup>[31]</sup> 的实验显示，吸收剂量为 3 Gy 时，超高剂量率和常规剂量率对 Lewis 肺癌细胞和 SVR 小鼠胰腺内皮细胞都具有相似的细胞损伤能力，提示引发自由基-自由基反应的最低吸收剂量可能高于 3 Gy。

自由基-自由基反应假说仍需完善。近期一项研究不同剂量率 X 射线照射小鼠 Lewis 肺癌移植瘤的实验显示，相比常规剂量率，虽然超高剂量率



照射移植瘤 15 Gy 产生了更多的 ROS, 但癌细胞的 DNA 损伤更轻<sup>[30]</sup>。按照自由基-自由基反应假说, 两种照射模式对癌细胞 DNA 造成的损伤应相似, 但该实验没有报道不同照射模式后移植瘤的生长

情况或同时照射正常组织进行对比, 无法知晓癌细胞 DNA 损伤出现差异的原因以及由此而导致的结果。

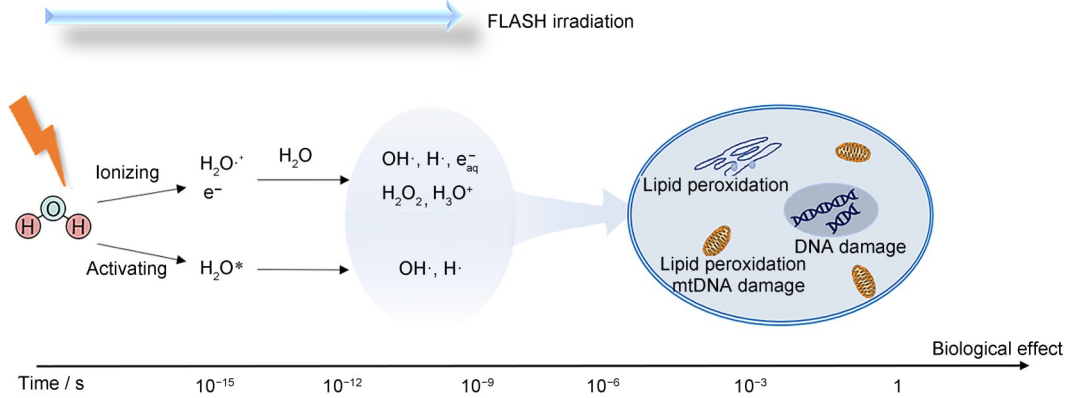


图2 超高剂量率照射诱发事件时间尺度<sup>[14, 24-25]</sup>

Fig. 2 Time scale of ultra-high dose rate irradiation induced events<sup>[14, 24-25]</sup>

### 1.3 DNA 损伤

Favaudon 等<sup>[1]</sup>认为细胞经不同剂量率照射后出现差异反应的原因可能与 DNA 的断裂和修复有差异有关。早期进行了较多实验研究不同剂量率照射后 DNA 断裂和修复的情况, 由于各实验结果差异较大, 甚至相反, 最终没有形成统一的结论<sup>[32-34]</sup>。近期, 在研究不同剂量率电离辐射对质粒 DNA 损伤的实验中发现, 超高剂量率比常规剂量率能减少质粒 DNA 单链断裂, 但是否减少 DNA 双链断裂, 各研究结果并不一致<sup>[35-36]</sup>。其中的原因可能与 DNA 损伤标志物的选择有关。实验显示, 以磷酸化组蛋白 H2AX ( $\gamma$  H2AX) 为研究标记时, 常规剂量率和超高剂量率不会对正常组织细胞和癌细胞 DNA 造成损伤差异, 但以 TRP53 结合蛋白 1 (TRP53-binding protein 1, 53BP1) 为研究标记时, 超高剂量率对正常组织细胞 DNA 的损伤小于常规剂量率, 而癌细胞则不受照射模式影响<sup>[37-38]</sup>。Shi 等<sup>[39]</sup>使用一种双链 DNA 特异性染料 (PicoGreen) 检测常规剂量率和超高剂量率照射小肠类器官后的 DNA 损伤, 发现超高剂量率组细胞质中的双链 DNA 片段更少, 但两组的  $\gamma$  H2AX 和 53BP1 表达水平几乎一致。这提示对正常组织细胞, 选择不同的 DNA 损伤标志物可能会出现不同的实验结果。

超高剂量率照射对 DNA 的损伤受多种因素影响, 但各因素的影响程度孰大孰小, 缺乏研究。

一项细胞实验显示, 常氧环境下, 当吸收剂量达到 20 Gy 时, 1 000 Gy/s 的质子射线照射成纤维细胞形成的  $\gamma$  H2AX 数量才会比 100 Gy/s 和常规剂量率显著减少, 而 100 Gy/s 和常规剂量率照射形成的  $\gamma$  H2AX 数量则相似<sup>[40]</sup>。另一项使用电子线照射人淋巴细胞的实验显示, 氧张力  $\leq 0.51$  kPa (0.5%)、吸收剂量  $\geq 20$  Gy、剂量率  $\geq 30$  Gy/s 时, 电子线对 DNA 的损伤才会减轻<sup>[41]</sup>。这些研究提示超高剂量率模式下, 较大的吸收剂量才会减轻 DNA 损伤, 有利于保护正常细胞, 也提示辐射对 DNA 损伤受到吸收剂量、剂量率和氧张力的综合影响。

通过上述研究可以发现, 不同剂量率对 DNA 损伤差异的争议主要出现在正常组织细胞, 对于癌细胞, 各研究得出的结论较为一致, 即超高剂量率照射造成的 DNA 损伤与常规剂量率相同, 这有助于解释 FLASH 效应等效肿瘤抑制。

### 1.4 免疫假说

超高剂量率照射后可出现以下免疫反应或现象: (1) 受益于照射时间极短, 超高剂量率可以显著减少循环血液中受照射的免疫细胞数量, 从而减少免疫细胞死亡, 减轻机体免疫系统损伤<sup>[42]</sup>; (2) 超高剂量率照射可以通过激活肌球蛋白轻链等途径, 改变肿瘤免疫微环境, 增加肿瘤 CD8+T 淋巴细胞浸润<sup>[30, 43]</sup>, 增强抗肿瘤免疫, 但同时也会减弱 Toll 样受体 4 的表达<sup>[44]</sup>, 不利于抗肿瘤免疫; (3) 超高剂量率照射能调节部分细胞因子表

达,比如减少转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ )、趋化因子配体1 (CXCL1)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)等因子表达,增强粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白介素6(IL-6)、补体C1q和C3等因子表达,但对调节肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子(VEGF)等因子的表达与常规剂量率相似<sup>[40, 45-46]</sup>。近期,Shi等<sup>[39]</sup>的实验显示,超高剂量率照射减轻正常组织炎症反应的机制在于细胞胞质中产生更少的双链DNA,减少了环状GMP-AMP合成酶(cGAS)的激活,从而减少正常细胞的焦亡和CD8+T细胞的浸润;在癌组织中,超高剂量率与常规剂量率在激活cGAS引发的抗肿瘤免疫反应上具有相同的能力,故能实现等效肿瘤控制。该研究有助于将DNA损伤假说和免疫假说联合起来解释FLASH效应。当前,FLASH放疗是如何差异化调节正常组织和癌组织的免疫反应还不明确,尤其是癌组织中免疫微环境的变化是否能支撑超高剂量率等效肿瘤抑制,还需更多研究。

免疫假说虽然被视为FLASH效应的机制之一,但未形成主旨,从目前的实验结果来看,该假说多是基于超高剂量率照射后的观察结果而提出,并非从超高剂量率是如何触发改变炎性基因表达或改变肿瘤免疫微环境的机制角度提出。因此,免疫假说可能需要从更基础的层次进行探索和说明,比如联合ROD和自由基-自由基反应假说进行探索。

## 2 FLASH放疗治疗计划

治疗计划研究是FLASH放疗临床转化研究的热点之一,在开展更多FLASH放疗治疗计划研究时需要考虑以下问题。

### 2.1 辐射源

目前,临床应用的主流放疗设备是电子直线加速器,其能满足常规放疗所需的多野、多弧、强度调制等功能,但难以同时满足FLASH放疗所需的剂量率和剂量要求,且其通过韧致辐射产生X射线的效率较低,不适用于FLASH放疗<sup>[47]</sup>。电子同步加速器能满足上述要求,但其使用的能量为千伏(kV)级,产生的X射线穿透能力较低,无法进行深部肿瘤治疗。若将能量升至兆伏(MV)级,能满足深部肿瘤治疗的要求,却无法兼顾放疗所需的多弧和强度调制功能,因此,在新的强

度调制技术开发并应用前,X射线电子同步加速器暂时无法在临床实施FLASH放疗<sup>[48-49]</sup>。电子线受限于治疗深度浅,临床应用范围窄,不能作为FLASH放疗的主流辐射源。相比之下,质子束流不仅能量范围大,射程广,还因其可使用等时回旋、同步回旋等技术,能实现连续或脉冲式的超高剂量率照射,既可通过改进当前临床用的质子加速器而实现超高剂量率,在将来也可以根据超高剂量率的准确定义而选择加速器类型,被认为是合适的FLASH放疗辐射源。对于碳离子,实现其超高剂量率具有一定挑战性,但通过采用同步回旋技术或使用RF-knockout等方法改进同步加速器的粒子提取强度,也能满足FLASH放疗所需的剂量和剂量率要求。中国科学院近代物理研究所研发的装置已能实现超高剂量率碳离子束流的连续稳定输出和均匀剂量分布。当前细胞实验对于超高剂量率碳离子能否实现正常组织细胞保护,研究结论尚不一致<sup>[50-51]</sup>,但动物实验的结果表明,超高剂量率碳离子能实现FLASH效应<sup>[4]</sup>。碳离子束流具有更优的剂量分布和更高的相对生物学效应优势,若能解决碳离子FLASH放疗面临的靶区适形、照射范围小、布拉格峰扩展宽度窄等问题,碳离子可能是另一个合适的辐射源。

### 2.2 束流传输

笔形束扫描(Pencil beam scanning, PBS)具有比被动散射更好的剂量分布和靶区适形,被认为是质子FLASH放疗首选的束流传输技术,其实现方式分为点扫描和光栅(连续)扫描两种。这两种扫描方式都需要在扫描磁铁偏转和射线能量切换的配合下,实现束斑对目标体积逐点、逐层扫描,从而完成整个目标的照射。由于超高剂量率要考虑时间因素,受到扫描磁铁偏转和能量切换耗时的影响,目前PBS仅能在直径4 cm的范围内形成均匀剂量分布,无法满足更大范围的FLASH放疗需求<sup>[52]</sup>。为解决这一问题,可采取的方法包括:(1)PBS搭配静态束流传输设备,如三维射程调制器(3D range modulator, 3DRM);(2)使用质子直线加速器,因其具有能量切换耗时短(约5 ms)的优势;(3)增大束斑直径或减少束斑扫描点数量,减少扫描磁铁偏转次数;(4)开发质子逆向治疗计划<sup>[53-54]</sup>。其中,PBS搭配静态束流传输设备和减少束斑扫描点数量的方法已开始进行实践。

### 2.3 剂量学研究

剂量率是FLASH放疗的首要观察指标，但计算FLASH放疗剂量率是一项复杂且困难的工作，因为PBS的固有性质造成斑点的剂量率呈现出中心大，边缘小的现象，导致整个斑点的剂量率难以衡量<sup>[55]</sup>。当前，提出了几种算法用于评估质子FLASH放疗的剂量率分布，虽然各个算法还存在缺陷，但对于指导FLASH临床转化研究仍具有重要意义。van de Water等<sup>[56]</sup>建立的“剂量平均剂量率”（Dose-averaged dose rate, DADR）算法，旨在评估使用不同的治疗计划和束流传输方案时，目标靶区内超高剂量率的分布情况。结果表明，“穿透”计划，即利用布拉格峰前的坪区覆盖目标区域，而将布拉格峰置于患者体外，更有利于实现超高剂量率照射，质子FLASH放疗的临床实验即是使用“穿透”计划。

如表2所示，使用不同算法评估质子FLASH

放疗的治疗计划时，各个算法得出的结果差异较大，这给改进FLASH放疗治疗计划带来了困难，因为无法明确哪种算法更能反映实际的剂量率分布，因此，探索能准确计算FLASH放疗剂量率的算法是FLASH放疗临床应用前的重要工作之一。同时，这也引出另一个问题，即当前的各种治疗计划均没能实现辐射区内危及器官超高剂量率全覆盖，并且危及器官的吸收剂量很可能是低于FLASH效应所需的剂量阈值，鉴于触发FLASH效应需要同时满足超高剂量率和最小剂量阈值这两个条件，意味着危及器官的部分区域不会出现FLASH效应，从而无法实现正常组织保护。后续有研究指出单照射野和低分割方案可能是解决危及器官剂量不足的方法之一<sup>[57]</sup>，但还需更多证据支持，而且如何实现危及器官超高剂量率全覆盖也需要深入研究。总之，目前的剂量学研究表明，FLASH放疗的临床应用还有很多障碍。

表2 质子FLASH放疗治疗计划研究  
Table 2 Proton FLASH radiotherapy treatment plan research

作者	剂量率算法	治疗计划	部位	结果
Authors	Dose rate algorithm	Treatment planning	Area	Outcomes
van de Water <sup>[56]</sup>	剂量平均剂量率 Dose-averaged dose rate (DADR)	1. 常规临床治疗计划; 2.“标准”束斑减少计划; 3. 旋转弧形束斑减少计划; 4. 旋转弧形“穿透”束斑减少计划 1. The clinical treatment plan; 2. A 'standard' spot-reduced plan; 3. An 'arc' spot-reduced plan; 4. An 'arc-shoot-through' spot-reduced plan	鼻窦 Paranasal sinuses	束斑减少计划的剂量分布等于或优于调强质子放疗计划。与其他技术相比，旋转弧形“穿透”计划中的危及器官剂量分布更好，但累积剂量较高 Dose distribution of spot-reduced plans were equal or better than those of the intensity-modulated proton therapy (IMPT) plans. Organs at risk (OARs) dose distribution in arc-shoot-through plans were sometimes better compared to the other techniques, but integral dose was high
van Marlen <sup>[54]</sup>	点峰值剂量率 Spot peak dose rate (SPDR)	“穿透”计划 Transmission/shoot-through plan	肺 Lung	FLASH治疗计划的内靶区和计划靶体积剂量与容积调强放疗治疗计划相当，危及器官的剂量更低 FLASH plans had internal target volume (ITV) and planning target volume (PTV) doses comparable with volumetric modulated arc therapy (VMAT) plans, but achieved lower doses for most OARs



续表

作者	剂量率算法	治疗计划	部位	结果
Authors	Dose rate algorithm	Treatment planning	Area	Outcomes
van Marlen <sup>[58]</sup>	点峰值剂量率; 剂量平均剂量率 SPDR; DADR	“穿透”计划 Transmission/shoot-through plan	头颈部 Head-and-neck	常规分割质子FLASH治疗计划的危及器官剂量与调强质子放疗计划相似, 并优于容积调强放疗 Conventionally-fractionated proton FLASH plans achieved comparable OARs-sparing to IMPT and better than VMAT
Wei <sup>[59]</sup>	平均剂量率 Averaged dose rate (ADR)	“穿透”计划 Transmission/shoot-through plan	肝 Liver	与常规调强质子放疗计划相比, “穿透”计划的剂量学较差 The transmission plans generally yielded inferior dosimetry quality to the conventional IMPT plans
Wei <sup>[60]</sup>	剂量平均剂量率; 剂量阈值剂量率; 平均剂量率 DADR; dose threshold dose rate; ADR	布拉格峰计划; “穿透”计划 Bragg peak plans; transmission/shoot-through plan	肺 Lung	相比“穿透”计划, 布拉格峰计划能进一步降低危及器官剂量 Compared with the transmission plans, the Bragg peak plans further reduced doses to OARs
Gao <sup>[61]</sup>	剂量平均剂量率 DADR	布拉格峰计划; “穿透”计划 Bragg peak plans; transmission/shoot-through plan	前列腺、肺、头颈部、脑 Prostate, lung, head-and-neck, brain	“穿透”计划的正常组织保护作用不如布拉格峰计划 Shoot-through plan is generally suboptimal to Bragg peak plans for normal tissue sparing
van Marlen <sup>[62]</sup>	剂量平均剂量率 DADR	“穿透”计划 Transmission/shoot-through plan	肺 Lung	FLASH“穿透”计划的剂量分布与VMAT相似, 但不如IMPT FLASH shoot-through plan dosimetry was similar to that of VMAT, but inferior to that of IMPT

### 3 总结

近年来, FLASH放疗受到广泛关注, 因其不仅能消除器官和肿瘤运动带来的影响, 还能进一步提高电离辐射的治疗增益比。在超高剂量率定义和FLASH效应剂量阈值不明确的背景下, 还不能设计出能够最大限度利用FLASH效应的放疗计划。探索FLASH效应生物学机制有助于推进FLASH放疗临床转化, 但目前探索FLASH效应生物学机制的研究多聚焦于正常组织保护, 较少涉及等效肿瘤抑制, 这不利于完整阐释FLASH效应。自由基-自由基反应在ROD、DNA损伤之间架起桥梁, 有利于解释FLASH效应, 可能是今后重点研究方向之一。

**作者贡献声明** 吴迅、刘锐锋完成文献收集、分析、整理和归纳, 吴迅完成综述初稿的撰写; 张秋宁、王小虎对初稿进行了修改。全体作者均已阅读并同意最终的文本。

### 参考文献

- Favaudon V, Caplier L, Monceau V, *et al.* Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice[J]. *Science Translational Medicine*, 2014, **6**(245): 245ra293. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008973.
- Kacem H, Almeida A, Cherbuin N, *et al.* Understanding the FLASH effect to unravel the potential of ultra-high dose rate irradiation[J]. *International Journal of Radiation Biology*, 2022, **98**(3): 506-516. DOI: 10.1080/09553002.2021.2004328.
- Schüler E, Acharya M, Montay-Gruel P, *et al.* Ultra-high dose rate electron beams and the FLASH effect: from preclinical evidence to a new radiotherapy paradigm[J]. *Medical Physics*, 2022, **49**(3): 2082-2095. DOI: 10.1002/mp.15442.
- Tinganelli W, Weber U, Puspitasari A, *et al.* FLASH with carbon ions: Tumor control, normal tissue sparing, and distal metastasis in a mouse osteosarcoma model[J].

- Radiotherapy and Oncology, 2022, **175**: 185-190. DOI: 10.1016/j.radonc.2022.05.003.
- 5 Vozenin M C, De Fornel P, Petersson K, *et al.* The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients[J]. *Clinical Cancer Research*, 2019, **25**(1): 35-42. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3375.
  - 6 Konradsson E, Arendt M L, Bastholm Jensen K, *et al.* Establishment and initial experience of clinical FLASH radiotherapy in canine cancer patients[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, **11**: 658004. DOI: 10.3389/fonc.2021.658004.
  - 7 Bourhis J, Sozzi W J, Jorge P G, *et al.* Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2019, **139**: 18-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.06.019.
  - 8 Berry R J, Hall E J, Forster D W, *et al.* Survival of mammalian cells exposed to x rays at ultra-high dose-rates[J]. *The British Journal of Radiology*, 1969, **42**(494): 102-107. DOI: 10.1259/0007-1285-42-494-102.
  - 9 Phillips T L, Worsnop B R. Ultra-high dose-rate effects in radiosensitive bacteria[J]. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 1969, **14**(6): 573-575. DOI: 10.1080/09553006914551761.
  - 10 Epp E R, Weiss H, Santomaso A. The oxygen effect in bacterial cells irradiated with high-intensity pulsed electrons[J]. *Radiation Research*, 1968, **34**(2): 320-325.
  - 11 Zakaria A M, Colangelo N W, Meesungnoen J, *et al.* Transient hypoxia in water irradiated by swift carbon ions at ultra-high dose rates: implication for FLASH carbon-ion therapy[J]. *Canadian Journal of Chemistry*, 2021, **99**(10): 842-849. DOI: 10.1139/cjc-2021-0110.
  - 12 Cao X, Zhang R X, Esipova T V, *et al.* Quantification of oxygen depletion during FLASH irradiation *in vitro* and *in vivo*[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2021, **111**(1): 240-248. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.03.056.
  - 13 Jansen J, Knoll J, Beyreuther E, *et al.* Does FLASH deplete oxygen? Experimental evaluation for photons, protons, and carbon ions[J]. *Medical Physics*, 2021, **48**(7): 3982-3990. DOI: 10.1002/mp.14917.
  - 14 Lai Y F, Jia X, Chi Y J. Modeling the effect of oxygen on the chemical stage of water radiolysis using GPU-based microscopic Monte Carlo simulations, with an application in FLASH radiotherapy[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2021, **66**(2): 025004. DOI: 10.1088/1361-6560/abc93b.
  - 15 Rothwell B C, Kirkby N F, Merchant M J, *et al.* Determining the parameter space for effective oxygen depletion for FLASH radiation therapy[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2021, **66**(5): 055020. DOI: 10.1088/1361-6560/abc2ea.
  - 16 Okoro C M, Schüler E, Taniguchi C M. The therapeutic potential of FLASH-RT for pancreatic cancer[J]. *Cancers*, 2022, **14**(5): 1167. DOI: 10.3390/cancers14051167.
  - 17 Boscolo D, Scifoni E, Durante M, *et al.* May oxygen depletion explain the FLASH effect? A chemical track structure analysis[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2021, **162**: 68-75. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.06.031.
  - 18 Wilson J D, Hammond E M, Higgins G S, *et al.* Ultra-high dose rate (FLASH) radiotherapy: silver bullet or fool's gold? [J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, **9**: 1563. DOI: 10.3389/fonc.2019.01563.
  - 19 Petersson K, Adrian G, Butterworth K, *et al.* A quantitative analysis of the role of oxygen tension in FLASH radiation therapy[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2020, **107**(3): 539-547. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.02.634.
  - 20 Vozenin M C, Hendry J H, Limoli C L. Biological benefits of ultra-high dose rate FLASH radiotherapy: sleeping beauty awoken[J]. *Clinical Oncology*, 2019, **31**(7): 407-415. DOI: 10.1016/j.clon.2019.04.001.
  - 21 Hu A K, Qiu R, Wu Z, *et al.* A computational model for oxygen depletion hypothesis in FLASH effect[J]. *Radiation Research*, 2022, **197**(2): 175-183. DOI: 10.1667/RADE-20-00260.1.
  - 22 Hornsey S, Bewley D K. Hypoxia in mouse intestine induced by electron irradiation at high dose-rates[J]. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 1971, **19**(5): 479-483. DOI: 10.1080/09553007114550611.
  - 23 Spitz D R, Buettner G R, Petronek M S, *et al.* An integrated physico-chemical approach for explaining the differential impact of FLASH versus conventional dose rate irradiation on cancer and normal tissue responses[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2019, **139**: 23-27. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.03.028.
  - 24 Wardman P. Radiotherapy using high-intensity pulsed radiation beams (FLASH): a radiation-chemical perspective[J]. *Radiation Research*, 2020, **194**(6): 607-617. DOI: 10.1667/RADE-19-00016.
  - 25 Friedl A A, Prise K M, Butterworth K T, *et al.* Radiobiology of the FLASH effect[J]. *Medical Physics*,



- 2022, **49**(3): 1993-2013. DOI: 10.1002/mp.15184.
- 26 Labarbe R, Hotoiu L, Barbier J, *et al.* A physicochemical model of reaction kinetics supports peroxy radical recombination as the main determinant of the FLASH effect[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2020, **153**: 303-310. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.06.001.
- 27 Zhu H Y, Xie D H, Yang Y W, *et al.* Radioprotective effect of X-ray abdominal FLASH irradiation: adaptation to oxidative damage and inflammatory response may be benefiting factors[J]. *Medical Physics*, 2022, **49**(7): 4812-4822. DOI: 10.1002/mp.15680.
- 28 Favaudon V, Labarbe R, Limoli C L. Model studies of the role of oxygen in the FLASH effect[J]. *Medical Physics*, 2022, **49**(3): 2068-2081. DOI: 10.1002/mp.15129.
- 29 Blain G, Vandenborre J, Villoing D, *et al.* Proton irradiations at ultra-high dose rate vs. conventional dose rate: strong impact on hydrogen peroxide yield[J]. *Radiation Research*, 2022, **198**(3): 318-324. DOI: 10.1667/RADE-22-00021.1.
- 30 Hu A K, Qiu R, Wu Z, *et al.* CPU-GPU coupling independent reaction times method in NASIC and application in water radiolysis by FLASH irradiation[J]. *Biomedical Physics & Engineering Express*, 2022, **8**(2): 025015. DOI: 10.1088/2057-1976/ac52d9.
- 31 Kim Y E, Gwak S H, Hong B J, *et al.* Effects of ultra-high dose rate FLASH irradiation on the tumor microenvironment in lewis lung carcinoma: role of myosin light chain[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2021, **109**(5): 1440-1453. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.11.012.
- 32 Prempre T, Michelsen A, Merz T. The repair time of chromosome breaks induced by pulsed X-rays on ultra-high dose-rate[J]. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 1969, **15**(6): 571-574. DOI: 10.1080/09553006914550871.
- 33 Michaels H B, Epp E R, Ling C C, *et al.* Oxygen sensitization of CHO cells at ultrahigh dose rates: prelude to oxygen diffusion studies[J]. *Radiation Research*, 1978, **76**(3): 510-521.
- 34 Schulz R J, Nath R, Testa J R. The effects of ultra-high dose rates on survival and sublethal repair in Chinese-hamster cells[J]. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 1978, **33**(1): 81-88. DOI: 10.1080/09553007714551521.
- 35 Ohsawa D, Hiroshima Y, Kobayashi A, *et al.* DNA strand break induction of aqueous plasmid DNA exposed to 30 MeV protons at ultra-high dose rate[J]. *Journal of Radiation Research*, 2022, **63**(2): 255-260. DOI: 10.1093/jrr/rrab114.
- 36 Perstin A, Poirier Y, Sawant A, *et al.* Quantifying the DNA-damaging effects of FLASH irradiation with plasmid DNA[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2022, **113**(2): 437-447. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.01.049.
- 37 Fouillade C, Curras-Alonso S, Giuranno L, *et al.* FLASH irradiation spares lung progenitor cells and limits the incidence of radio-induced senescence[J]. *Clinical Cancer Research*, 2020, **26**(6): 1497-1506. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1440.
- 38 Adrian G, Konradsson E, Beyer S, *et al.* Cancer cells can exhibit a sparing FLASH effect at low doses under normoxic *in vitro*- conditions[J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, **11**: 686142. DOI: 10.3389/fonc.2021.686142.
- 39 Shi X L, Yang Y W, Zhang W, *et al.* FLASH X-ray spares intestinal crypts from pyroptosis initiated by cGAS-STING activation upon radioimmunotherapy[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2022, **119**(43): e2208506119. DOI: 10.1073/pnas.2208506119.
- 40 Buonanno M, Grilj V, Brenner D J. Biological effects in normal cells exposed to FLASH dose rate protons[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2019, **139**: 51-55. DOI: 10.1016/j.radonc.2019.02.009.
- 41 Cooper C R, Jones D, Jones G D, *et al.* FLASH irradiation induces lower levels of DNA damage *ex vivo*, an effect modulated by oxygen tension, dose, and dose rate[J]. *The British Journal of Radiology*, 2022, **95**(1133): 20211150. DOI: 10.1259/bjr.20211150.
- 42 Jin J Y, Gu A, Wang W, *et al.* Ultra-high dose rate effect on circulating immune cells: a potential mechanism for FLASH effect? [J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2020, **149**: 55-62. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.04.054.
- 43 Eggold J T, Chow S, Melemenidis S, *et al.* Abdominopelvic FLASH irradiation improves PD-1 immune checkpoint inhibition in preclinical models of ovarian cancer[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2022, **21**(2): 371-381. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-21-0358.
- 44 Montay-Gruel P, Markarian M, Allen B D, *et al.* Ultra-high-dose-rate FLASH irradiation limits reactive gliosis in the brain[J]. *Radiation Research*, 2020, **194**(6): 636-645. DOI: 10.1667/RADE-20-00067.1.
- 45 Cunningham S, McCauley S, Vairamani K, *et al.* FLASH

- proton pencil beam scanning irradiation minimizes radiation-induced leg contracture and skin toxicity in mice[J]. *Cancers*, 2021, **13**(5): 1012. DOI: 10.3390/cancers13051012.
- 46 Velalopoulou A, Karagounis I V, Cramer G M, *et al.* FLASH proton radiotherapy spares normal epithelial and mesenchymal tissues while preserving sarcoma response [J]. *Cancer Research*, 2021, **81**(18): 4808-4821. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-21-1500.
- 47 Schwarz M, Traneus E, Safai S, *et al.* Treatment planning for Flash radiotherapy: general aspects and applications to proton beams[J]. *Medical Physics*, 2022, **49**(4): 2861-2874. DOI: 10.1002/mp.15579.
- 48 Esplen N, Mendonca M S, Bazalova-Carter M. Physics and biology of ultrahigh dose-rate (FLASH) radiotherapy: a topical review[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2020, **65**(23): 23TR03. DOI: 10.1088/1361-6560/abaa28.
- 49 张樱子, 姚升宇, 陈佳艺, 等. FLASH放疗技术相关热点分析[J]. *辐射研究与辐射工艺学报*, 2020, **38**(6): 060103. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2020.rj.38.060103. ZHANG Yingzi, YAO Shengyu, CHEN Jiayi, *et al.* Hot spot analysis on FLASH radiotherapy technology[J]. *Journal of Radiation Research and Radiation Processing*, 2020, **38**(6): 060103. DOI: 10.11889/j.1000-3436.2020.rj.38.060103.
- 50 Tinganelli W, Sokol O, Quartieri M, *et al.* Ultra-high dose rate (FLASH) carbon ion irradiation: dosimetry and first cell experiments[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2022, **112**(4): 1012-1022. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.11.020.
- 51 Tashiro M, Yoshida Y, Oike T, *et al.* First human cell experiments with FLASH carbon ions[J]. *Anticancer Research*, 2022, **42**(5): 2469-2477. DOI: 10.21873/anticancer.15725.
- 52 Zou W, Diffenderfer E S, Cengel K A, *et al.* Current delivery limitations of proton PBS for FLASH[J]. *Radiotherapy and Oncology*, 2021, **155**: 212-218. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.11.002.
- 53 Farr J, Grilj V, Malka V, *et al.* Ultra-high dose rate radiation production and delivery systems intended for FLASH[J]. *Medical Physics*, 2022, **49**(7): 4875-4911. DOI: 10.1002/mp.15659.
- 54 van Marlen P, Dahele M, Folkerts M, *et al.* Bringing FLASH to the clinic: treatment planning considerations for ultrahigh dose-rate proton beams[J]. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 2020, **106**(3): 621-629. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.11.011.
- 55 Kang M L, Wei S Y, Isabelle Choi J, *et al.* Quantitative assessment of 3D dose rate for proton pencil beam scanning FLASH radiotherapy and its application for lung hypofractionation treatment planning[J]. *Cancers*, 2021, **13**(14): 3549. DOI: 10.3390/cancers13143549.
- 56 van de Water S, Safai S, Schippers J M, *et al.* Towards FLASH proton therapy: the impact of treatment planning and machine characteristics on achievable dose rates[J]. *Acta Oncologica*, 2019, **58**(10): 1463-1469. DOI: 10.1080/0284186X.2019.1627416.
- 57 Krieger M, van de Water S, Folkerts M M, *et al.* A quantitative FLASH effectiveness model to reveal potentials and pitfalls of high dose rate proton therapy[J]. *Medical Physics*, 2022, **49**(3): 2026-2038. DOI: 10.1002/mp.15459.
- 58 van Marlen P, Dahele M, Folkerts M, *et al.* Ultra-high dose rate transmission beam proton therapy for conventionally fractionated head and neck cancer: treatment planning and dose rate distributions[J]. *Cancers*, 2021, **13**(8): 1859. DOI: 10.3390/cancers13081859.
- 59 Wei S Y, Lin H B, Isabelle Choi J, *et al.* FLASH radiotherapy using single-energy proton PBS transmission beams for hypofractionation liver cancer: dose and dose rate quantification[J]. *Frontiers in Oncology*, 2022, **11**: 813063. DOI: 10.3389/fonc.2021.813063.
- 60 Wei S Y, Lin H B, Isabelle Choi J, *et al.* A novel proton pencil beam scanning FLASH RT delivery method enables optimal OAR sparing and ultra-high dose rate delivery: a comprehensive dosimetry study for lung tumors[J]. *Cancers*, 2021, **13**(22): 5790. DOI: 10.3390/cancers13225790.
- 61 Gao H, Liu J L, Lin Y T, *et al.* Simultaneous dose and dose rate optimization (SDDRO) of the FLASH effect for pencil-beam-scanning proton therapy[J]. *Medical Physics*, 2022, **49**(3): 2014-2025. DOI: 10.1002/mp.15356.
- 62 van Marlen P, Verbakel W, Slotman B J, *et al.* Single-fraction 34 Gy lung stereotactic body radiation therapy using proton transmission beams: FLASH-dose calculations and the influence of different dose-rate methods and dose/dose-rate thresholds[J]. *Advances in Radiation Oncology*, 2022, **7**(4): 100954. DOI: 10.1016/j.adro.2022.100954.